

第 17 回臨床研究審査委員会審査議事要録

開催日時	令和 5 年 1 月 25 日（水）13:00～13:50
開催場所	管理棟 2 階中会議室
出席委員	※委員長に○ ○平田修司、三井貴彦、櫻井大樹、中本和典、山縣然太朗、秋葉峻介、吾妻勝浩、星合清隆、齋藤祐次郎、中村政彦、深澤啓子、香川知晶、名取初美、永淵 智
欠席委員	桐戸敬太、坂井郁恵、石山みづ美、水野恵理子、松下浩之、
事務局	大和正基、新井裕香莉、小宮山昌平、浅川光栄、小林有紀、小林静

1. 審議事項

1.新規申請

受付番号	S0005	研究責任医師	放射線科 大西 洋
課題名	臨床病期 I 期非小細胞肺癌に対する Cyberknife 自動治療計画を用いた高線量体幹部 定位放射線治療の有効性に関する多施設共同試験		
審査事項	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 継続（ <input type="checkbox"/> 変更 <input type="checkbox"/> 定期報告 <input type="checkbox"/> 疾病等報告） <input type="checkbox"/> 終了報告		
説明者	放射線治療科 大西洋 小宮山貴文		
審査結果	<input type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 不承認 <input checked="" type="checkbox"/> 継続審査 （修正・確認事項） <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究計画書 33 ページの目標症例数の設定根拠のうち、副次評価のサンプルサイズは不要なため②の項目は、削除してください。 ・ 研究計画書16ページの「統計解析責任者」の項の名称を実施計画と同様の記載に修正をお願いします。 ・ 研究対象者の年齢条件を「18歳以上」に修正をお願いします。 ・ 大船中央病院の武田医師の位置づけについて、本研究の「研究指導者」としておりますが、様式 E 利益相反管理計画では、「研究責任医師」となっております。実施医療機関でないことから、「研究開発計画支援担当者」または「研究代表医師並びに研究責任責任医師以外の研究を総括する者」に当たるか、研究チームで実施計画に合わせ、確認、修正をお願いします。 また、研究責任医師でない場合には、梨大様式5「研究記録報告書」の提出が不要となることから、併せて確認をお願いします。 ・ 様式A 利益相反管理基準に「効果安全性評価委員会」と記載があることから、研究計画書及び疾病等の対応に関する手順書への記載は、「効果安全性評価委員会」に統一した記載に修正してください。 ・ 研究計画書33ページ、統計解析計画書2ページの「質問事項のとおり」は、誤記のため、削除してください。 ・ 梨大様式 5 教育記録報告書について、山梨大学から提出された報告書に記載の篠原亮次医師は、統計解析責任者ですので、記載不要です。削除してください。 		

議事内容

① 研究概要の説明

研究責任医師の大西先生から、研究概要について説明があった。

② 質問意見等

各委員、技術専門員からの事前質問に対し、研究代表医師から回答があった。(別紙参照)

以上

受付番号：S0005

課題名：臨床病期 I 期非小細胞肺癌に対する Cyberknife 自動治療計画を用いた高線量体幹部定位放射線治療の有効性に関する多施設共同試験

委員・技術専門員からの事前質問・意見等

委員会からの事前質問・意見事項	研究代表者からの回答	1/25 委員会からの指摘事項等
<p>計画書 P4：</p> <p>許容されない併用療法として小柴胡湯が含まれているが、間質性肺炎の原因の可能性としては柴胡剤全般が指摘されており、その他の柴胡剤（大柴胡湯や柴胡桂枝乾姜湯など）についても注意が必要と考えますが如何でしょうか？（参考：医薬品等安全性情報 No. 146PMDA）</p>	<p>ご指摘の通り、小柴胡湯、大柴胡湯、柴胡桂枝乾姜湯など柴胡剤といった記載に改めます。</p>	
<p>計画書 P20：外科の標準治療の議論について</p> <p>説明文の通り 2022 年 4 月までは標準治療が肺葉切除で問題ありませんが、JCOG0802 試験*の結果が Lancet に発表された以降については、2 cm 以下の飛翔細胞肺癌の標準治療は区域切除も許容されるようになっております。そのため、以下の論文についても考慮する必要があると思います。</p> <p>*JCOG0802 試験とは…stageIA 期（2cm 以下）の非小細胞肺癌に対して区域切除と肺葉切除を無作為化して、5 年生存率が区域切除では 94%葉切除では 91%と区域切除の非劣勢と優越性が確認された試験です。</p> <p>Saji H, Okada M, Tsuboi M et al Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2022 Apr. 23;399:1607-1617</p>	<p>ご指摘の通り、2022 年ガイドラインに沿って、追記、変更します。</p> <p>臨床病期 IA1-2 期、充実成分最大径/腫瘍最大径比\leq0.25 の肺野末梢型非小細胞肺癌の標準治療は縮小手術(区域切除または楔状切除)、臨床病期 IA1-2 期、充実成分最大径/腫瘍最大径比$>$0.5 の肺野末梢型非小細胞肺癌の標準治療は区域切除または肺葉切除、臨床病期 IA3 期の非小細胞肺癌の標準治療は肺葉以上の切除</p>	
<p>計画書 P31：7. 1 選択基準（2）</p> <p>臨床的にリンパ節転移が否定できない場合は超音波気管</p>	<p>EBUS-TBNA 診断感度はメタアナリシス (Micames CG, et al. Chest 2007: 131:539-548) で 90%と報告さ</p>	

<p>支鏡（EBUS）などを用いた生検を行う。とあるが、EBUSで転移を証明することはできても転移を否定することは難しいため臨床的にリンパ節転移が否定できない症例は初めから省くべきかと考えます。</p>	<p>れており実臨床では EBUS 陰性なら転移なしとして扱い、SBRT が施行されています。本試験でも実臨床に合わせて EBUS 陰性の場合には対象に含める方針です。</p>	
<p>計画書 P38 : 8.5 後治療 局所の増悪・再発では縮小手術が行われる可能性がある。とあるが、局所の増悪した場合縮小手術を行うことは難しいと考えます。本研究の対象が、手術不能例及び手術拒否例であることを考えると、後治療に手術が行われる可能性はかなり低いと考えます。</p>	<p>AnnThoracSurg2021Sep;112(3):862-873 など、本邦をはじめ SBRT 後再発の救済手術（縮小手術含む）は行われている状況ですので、可能性があるという現行の記載に矛盾はないと考えております。</p>	
<p>計画書 P 54 : 13.1.3 局所増悪について 画像上経時的に3回以上連続で増大し、陰影径の20%以上かつ5mm以上の増大を認めるとあるが、この場合、局所増悪とするタイミングはどこにするのか？（遡って最初に増大を指摘されたところにするのか？など…いつにするのか明記が必要ではないか。）</p>	<p>ご指摘の通り、再発日の定義が不明瞭でした。「局所増悪日は3回目の増大が確認された日とする」の記載を追加します。</p>	
<p>訂正箇所： > 計画書 P17 4.1.3 Tis 上皮内癌（carcinoma in situ）とあるが規約には、さらに充実成分径0cm かつ全体径≤3cm と記載されているので追加。 同様に、T1a 腫瘍径1cm 以下とあるが、腫瘍径1cm 以下かつ Tis , T1mi に相当しないと記載されているので追加。 > 計画書 P18 の表1の Tmi を T1mi に訂正。 > 計画書 P23 4.1.8.3 の最後の縮小切除を縮小手術に統一。 > 計画書 P 44 スタディカレンダーの抹梢血算→末梢血算</p>	<p>ご指摘の通り、追記・変更しました。</p>	
<p>研究計画書 p. 33 の「7.3 目標症例数」の82例の「設定根拠」において、表2aの JCOG0403 を参照して、「3年局所無増悪割合は手術適応例で85.4%、手術適応外症例で87.3%であった。」と記載しています。このことから、「c-Stage IA</p>	<p>手術不能105例で87.3%、手術可能が64例で85.4%、全体169例で86.6%の計算と思います。JCOG0403の論文に全体の局所制御割合が載っていないかったためこのような記載になっております。</p>	<p>委員① 目標症例数の設定根拠①に記載の、研究対象者の30%が期間内に死亡する可能性があるとの記載について、根拠を説明いただきたい。</p>

<p>非小細胞肺癌の3年局所無増悪割合は86.6%に相当する。」とありますが、どのように算出したのでしょうか。</p>	<p>(厳密にはわずかな誤差はあるかもしれませんが。)</p>	<p>(回答) 論文から引用している。審査資料39ページの表2aのJCOG0403を参照し、生存者を70%概算としました。</p>
<p>研究計画書 p.33 の「7.3 目標症例数」の82例の「設定根拠」の第2段落において、「3年局所無増悪割合の期待値を98%と設定した。」とありますが、98%の設定根拠を説明してください。</p>	<p>以下のようにプロトコール追記しました。 本研究では、大船中央病院におけるSBRTの線量処方を参考としており、放射線治療強度の指標である生物学的等価線量が同等以上となるような線量処方を設定した。大船中央病院の治療成績は3年局所無増悪割合99.2%と報告されており、本研究で実現可能と思われる期待値として3年局所無増悪割合98%と設定した。</p>	<p>委員① 人数比を換算していますか。 (回答) 人数比ではありません。20年前のデータであるから、現在の値を鑑み算出しました。</p>
<p>研究計画書 p.33 の「7.3 目標症例数」の82例の「設定根拠」において、「必要適格症例数は71例と計算される。」とありますが、期待値98%、閾値84%、有意水準両側5%、検出力90%、等の設定からどのように計算したのでしょうか。使ったソフトを含め説明をお願いいたします。(例えば、EZR「2群の生存曲線の比較のためのサンプルサイズの計算」でしょうか。その場合、今回の研究においてサンプルサイズの算出として適切かどうかのご判断はいかがでしょうか。)</p>	<p>検討したプロセスの記載が不十分でしたので、判断に至る経過を説明し加筆・修正いたします。 ①主要評価項目である3年局所無増悪割合の閾値(比率)との差の検出サンプルサイズ 根拠に示されている通り、次の数値を用いてサンプルサイズを計算した。 < 既知の比率 > : 84.0% (3年局所無増悪割合は83.8%より) < 想定する比率 > : 98.0% (臨床経験などからの期待値) またαエラーを0.05、検出力0.90とし、フィッシャーの正確検定を使用した必要サンプルサイズを算出した。結果、必要サンプルサイズは、約60名(57名)と算出された。計算には、EZR, Ver1.60を使用した。また、被験者の約30%が期間内に死亡するとの報告があるため、上記30%分を上乗せした値を最終の必要症例数とした。 予測死亡者数=60×0.3=18 最終必要症例数=60+18=78≒80名 ②主に副次評価に関する生存関数の検定のサンプルサイズ</p>	<p>死亡理由はなにか。 (回答) 不明です。 委員① 3年局所無増悪割合は、98%、3年生存割合は、70%を想定していることでよいですか。 (回答) その通りです。 委員① 設定根拠①について、EZRを使用して、フィッシャーの正確検定を使用した必要サンプルサイズ記載した。カイ二乗検定の連続性補正(あるいは正確検定)のコマンドを使用したでよいですか。 (回答) 標記をどうするか、統計担当に確認します。 説明者退席後 委員会委員による技術専門員確認事項「目標症例数80例の妥当性について」審議を行います。</p>

	<p>単群に対する決定的な生存関数 (Kaplan-Meier) のサンプルサイズ算出方法が乏しいため、質問事項のとおり、EZ「2群の生存曲線の比較のためのサンプルサイズの計算」でサンプル数を算出し、検討値とした。結果、各群 71 名、脱落等を考慮して (一般的に切り上げるので) 約 80 名となる。</p> <p>③単群の生存関数の検定のサンプルサイズ 前述のとおり単群に対する決定的な生存関数 (Kaplan-Meier) のサンプルサイズ算出方法は乏しいが「単群の生存関数の検定のサンプルサイズ設計」についての文献 1) および Web アプリ 2) を使用して、サンプルサイズを算出すると以下の結果となる。</p> <p>【変換：逆正弦平方根】 37 名 【変換：二重対数】 114 名 変換方法の違いはあるが 37、114 名とサンプルサイズに幅がある。</p> <p>1) Sample size calculations for single-arm survival studies using transformations of the Kaplan-Meier estimator (資料)</p> <p>2) https://nshi.jp/contents/js/onesurvyr/ 上記①～③を総合的に判断、また、対象の年齢が高いことにより、死亡例が 30% 程度との報告もあることから①②を参考として症例数を約 80 名とした。</p>	<p>委員① 70%を根拠にしたことは、確認できた。これを受け、下記の2点を委員会に判断を仰ぎたい。</p> <p>1) 必要症例数の 57 名に対し、原疾患とは無関係で死亡してしまうことを根拠に、30%追加し 80 名とすることについて、委員会で確認したい。</p> <p>委員① 妥当に思う。自分が計画する場合でも途中で研究が終わってしまう可能性があるため、30%を追加することは問題ない。</p> <p>委員② 妥当に思う。追跡できず、データが取れなくなるのは致命的である。</p> <p>委員長 30%追加は妥当としてよいか決を採ります。</p> <p>委員 全員が挙手により賛成した。</p> <p>2) 研究計画書 33 ページ記載の「設定根拠」のうち、副次評価に関するサンプルサイズの記述は必要ないと思われるがいかがでしょうか。</p> <p>委員① 記載しないでよいと思う。</p> <p>委員長 委員会から、設定根拠②の項目は、不要と判断したことを伝えることとします。</p>
<p>研究の目的には、(手術不能または手術拒否例の臨床病期 I 期非小細胞癌に対して～ 検証する) と記載がありますが、課題名には手術不能・拒否の文言はなく、すべての CSI 症例を対象とした試験のように読み取れます。また、対象</p>	<p>課題名に追記の必要はないと考えます。 選択基準に下記を追加します。 以下のいずれかを満たす者 ① 手術不能と判断される</p>	

<p>症例の選択基準においても、手術不能の具体的な定義が記載されていません。手術不能例を対象とした臨床試験であるならば、その定義を選択基準に明記すべきと考えます。</p>	<p>② 手術可能と判断されるが、本人が手術を拒否している <本研究における手術不能の定義> 以下の1)～3)の1つ以上を満たす場合、「手術不能」と判断する ① Performance status (ECOG)が2~4 ② 重篤またはコントロール不良な心疾患を有する ③ インスリンの継続使用によっても、コントロール不良な糖尿病がある</p>	
<p>選択基準では、90歳まででかつ手術不能例が含まれることとなりますが、このようなバックグラウンドの症例では、他の要因（手術不能の要因である他の合併症）による死亡率も高いのではないのでしょうか。3年の観察期間中に、他の要因で死亡する例が多いと、Primary end pointにも影響すると思いますが、この点についてはどのように考えるのでしょうか。</p>	<p>JCOG、RTOGの肺SBRT試験も90歳まで対象としています。厚生労働省の報告では日本人の90歳時点の期待余命は女性で6年、男性で4年以上ありますので、本試験の適格基準を満たす80代後半を除外する積極的な理由もないように思います。</p>	
<p>選択基準(8)に血液データの記載がありますが、白血球、ヘモグロビン値、血小板数の値をみるとかなり低い設定になっているかと考えます。抗がん剤のレジメンでは、好中球>1500、血小板数>10万/μLを開始基準とすることが多いかと考えますが、血小板数を3万/μL以上に設定する理由は何でしょうか？ 放射線治療についての臨床研究では、このような条件とすることが一般的なのでしょうか。</p>	<p>化学療法と異なり、血小板、血球減少をきたすリスクは極めて低いと考えますので、化学療法の基準を採用するのは厳しいように思います。一般的に重篤な出血リスクが高くない患者群を選定するという意味で、血小板3万以上というのは妥当かと考えております。</p>	
<p>副次的な評価項目:P11では、「早期有害事象発生割合」となっているのに対し、研究計画書P2では、「急性期有害事象発生割合」となっています。同じ項目かと思いますが、統一したほうが良いかと思えます。</p>	<p>ご指摘の通り、「急性期有害事象発生割合」に統一いたします。</p>	
<p>研究計画書P20、4.1.7:「手術不能」が定義されていますが、具体的にどのような患者さんになるのでしょうか？他施設共同研究でもありますので、術者の技量など、選択バイアスはいかがでしょうか？</p>	<p>主要評価項目の局所制御率について、選択バイアスは関係ないと考えてさしつかえないでしょうか。 本試験の「手術不能」の定義として下記を記載しま</p>	

	<p>す。</p> <p>以下の1)～3)の1つ以上を満たす場合、「手術不能」と判断する</p> <p>① Performance status (ECOG)が2～4</p> <p>② 重篤またはコントロール不良な心疾患を有する</p> <p>③ インスリンの継続使用によっても、コントロール不良な糖尿病がある</p>	
<p>説明文書：手術などほかの治療についての説明はいらないでしょうか？研究計画書のP23の目的の中には、「手術不能または手術拒否例」となっていますので、手術を希望するも何らかの理由で手術ができない患者さんも含まれてくると思います。ですので、他の治療についての記載があってもよいかと思いました。</p>	<p>追記の必要はないと考えます。</p>	
<p>新規審査依頼書</p> <p>①「Accuray Precision 治療計画システム」の版表示を確認・修正してください。</p> <p>②「研究分担医師リスト」について13機関分提出されていますが、研究分担医師が存在しない機関の分も含まれています。当該書類に記載されている、「下に示す者に研究分担医師として臨床研究業務を分担したく提出いたします」と矛盾するように思われますが、提出は必要でしょうか。</p> <p>③「実施医療機関の要件」について12機関分提出されていますが、(本学の分を除くとして、)1機関分足りないように思われますがよいでしょうか(本学臨床研究審査委員会HPにある記載例を確認すると、「研究組織として、参加医療機関に求める要件を定め」とあります)。</p>	<p>①誤りがありましたので修正します。</p> <p>②分担医師がない施設におかれましては、分担医師リストの提出は取り下げます。</p> <p>③大船中央病院の実施医療機関の要件を提出しておりません。</p> <p>理由は、大船中央病院は、研究指導者の立場であること、症例登録を予定していないことから提出をしておりません。分担医師リストも取り下げます。</p>	
<p>実施計画2頁、「統計解析担当機関」の名称を再確認・修正してください(事務からの指摘があり修正し、これを事務が「正式名」としたようですが、この名称は正しくありません)。なお、機関名は「大学」まで、それ以降は「所属部署」になるのではないのでしょうか。計画書等についても同</p>	<p>修正します。</p>	<p>委員②</p> <p>研究計画書13ページの「統計解析責任者」の項の名称が実施計画と齟齬がある。同様の記載に修正が必要です。</p> <p>(回答)</p>

<p>様に再確認・修正してください。</p>		<p>修正します。</p>
<p>実施計画 8 頁、「主たる選択基準」の (1) において、「小細胞癌や大細胞神経内分泌癌は不適格」とありますが、直前に「非小細胞肺癌と診断されている者」と示されているため、「小細胞肺癌」はこれにより当然に除外されるのではないのでしょうか (重複させて記載する特別な意図があるのでしょうか)。また、「大細胞神経内分泌癌は不適格」は「主たる除外基準」に記載されるべき内容ではないのでしょうか。</p>	<p>ご指摘の通りと思いますので修正いたします。</p>	
<p>実施計画 8 頁、「主たる選択基準」の (4) において、「20 歳以上」とありますが、成人を対象とするのであれば「18 歳以上」となるように思われますが、「18～19 歳」を除外する特別な意図があるのでしょうか (10 頁「年齢下限」も同様)。</p>	<p>法的には 18 歳以上が成人となりましたが、判断能力などを考えると従来 20 歳以上としていたものを本試験であえて下げる必要もないのかと考えたためです。実際に 18-19 歳の患者が入ることはほぼないのでどちらでも良いかとは思いますが。</p>	<p>委員② 18 歳以上が、成人となりましたので、「個人の判断能力」に照らして 20 歳以上とするには、根拠が不十分に思います。 (回答) 研究対象者の年齢条件を「18 歳以上」に修正します。</p>
<p>研究計画書 2 頁、「選択基準」の (4) について本質問票の実施計画の④の指摘を確認してください (31 頁「7.1 選択基準」(4) も同様。32 頁の設定根拠とも矛盾します)。</p>	<p>法的には 18 歳以上が成人となりましたが、判断能力などを考えると従来 20 歳以上としていたものを本試験であえて下げる必要もないのかと考えたためです。実際に 18-19 歳の患者が入ることはほぼないのでどちらでも良いかとは思いますが。</p>	
<p>説明文書 7 頁、「6-3. 対象となる方」1) ④について本質問票の実施計画の④の指摘を確認してください。</p>	<p>法的には 18 歳以上が成人となりましたが、判断能力などを考えると従来 20 歳以上としていたものを本試験であえて下げる必要もないのかと考えたためです。実際に 18-19 歳の患者が入ることはほぼないのでどちらでも良いかとは思いますが。</p>	
<p>実施計画 11 頁、「副次的な評価項目」において、「早期有害事象発生割合」とありますが、この箇所以外ではすべて「急</p>	<p>急性期有害事象に統一します。</p>	

性期有害事象発生割合」となっているように思われます。jRCT の仕様でなければ統一してください。		
研究計画書 2 頁、「選択基準」の (1) について本質問票の実施計画の③の指摘を確認してください (31 頁「7.1 選択基準」(1) も同様)。	大細胞神経内分泌癌を除外基準に追加します。	
研究計画書 10 頁、「17. 倫理学的事項」の表記について、「倫理学的」は適切でしょうか。臨床研究法施行規則第 14 条に示される研究計画書への記載事項に「倫理的な配慮に関する事項」と明記されていること、また、「倫理学的」と「倫理的」の内実が異なることに照らして検討してください (64 頁の見出しも同様)。	倫理的に修正します。	
実施計画 2~7 頁、「多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等」において大船中央病院の情報が記載されていないのはなぜですか。	大船中央病院は本研究の研究指導者となっており、本研究では症例登録を行わないためです。	委員② 大船中央病院の武田医師の位置づけについて本研究の「研究指導者」としているが、様式 E 利益相反管理計画では、「研究責任医師」と記載がある。実施医療機関でないことから、「研究開発計画支援担当者」または「研究代表医師並びに研究責任責任医師以外の研究を総括する者」に当たるか、研究チームで実施計画に合わせ、確認、修正してください。また、研究責任医師でない場合には、梨大様式 5「研究記録報告書」の提出が不要となることから、併せて確認してください。 (回答) 確認します。
研究計画書 13~14 頁、「3.2 多施設共同研究機関の研究責任医師」について本質問票の実施計画の②の指摘を確認してください。	大船中央病院は本研究の研究指導者となっており、本研究では症例登録を行わないためです。	
研究計画書 13~14 頁、「3.2 多施設共同研究機関の研究責任医師」において「登録見込み件数」が記載されていますが、脱落等を考慮して設定されている目標症例数を上回って設定されています (本学、大船中央病院の分も加える場合さらに上回るようになります)。どのような意図があるのでしょうか。	山梨大学と大船中央病院は本研究では症例登録は行いません。 見込みであり目標症例数よりも多くても構わず、順調に進んだ場合は早期に集積終了とします。	
説明文書 20 頁、「18-1. この研究の実施体制について」、本質問票の実施計画の②の指摘を確認してください。	大船中央病院は本研究の研究指導者となっており、本研究では症例登録を行わないためです。	
研究計画書 14 頁、「3.5 効果安全性評価委員会」とありますが、研究計画書中には「効果安全性評価委員会」と「効果・安全性評価委員会」の 2 通りの表記が見られます。い	「効果・安全性評価委員会」に統一します。	委員② 様式 A 利益相反管理基準に「効果安全性評価委員会」と記載があることから、「研究計画

<p>いずれかに統一してください。また、「疾病等の対応に関する手順書」も臨床研究法上研究計画書の一部とみなされますので、あわせて表記を統一してください。</p>		<p>書」及び「疾病等の対応に関する手順書」への記載は、「効果安全性評価委員会」に統一した記載にしてください。 (回答) 修正します。</p>
<p>研究計画書 16 頁、「3.9.3 データマネジメント責任者」に記載のある「データマネジメント計画書」が確認できません。委員会審査承認後に作成されるという理解でよろしいでしょうか。</p>	承認後に作成いたします。	
<p>研究計画書 25 頁、「(4.2.4 中心線量増加の意義)」大船中央病院では……」の段落文頭を一字下げてください。</p>	修正いたします。	
<p>研究計画書 27 頁、「4.2.7 本研究の意義」2 行目、「cyberknife」とありますが、この箇所以外すべて「Cyberknife」表記になっています。特別な使い分けでなければ統一してください。</p>	修正いたします。	
<p>研究計画書 32 頁、「7.2 除外基準」の(6)と【設定根拠】(6)が対応していないように思われます。確認・修正してください。</p>	(7)については「研究への参加の同意・撤回の判断能力を考慮し、設定した」に修正します。	
<p>研究計画書 33 頁、「7.3 目標症例数」【設定根拠】に「9.1 試験デザイン」とありますが、研究計画書の同項目の表記と異なります。確認・修正してください。</p>	試験デザインを「非ランダム化単群検証的試験」に修正します。	
<p>研究計画書 33 頁、「8.1 プロトコール治療」において「テンプレートで計算された治療計画に手動で変更を加えることは本研究では原則として許容しない」とありますが、どのような場合に許容されるのでしょうか(34 頁(3)①2~3 行目の記載と整合しないようにも思われます)。また、手動で変更を加えた場合、データの信頼性や解析に際して影響しないのでしょうか。</p>	原則として、の記載を削除します。	
<p>研究計画書 40 頁、「9.4.1 研究責任(分担) 医師登録の手順」に記載のある「施設・参加者登録票(別添1)」が確認できません。提出してください。</p>	提出いたします。	
<p>研究計画書 45 頁、「10.6.1 資料の種類」に記載のある「被験者識別コード」は 39 頁「9.2.6 症例登録」に記載のある</p>	同一のものを指しますので、研究対象者識別コードに統一いたします。	

「研究対象者識別コード」とは別に割り当てられるものでしょうか。両者が同一のものを指す場合には表記を統一してください。		
研究計画書 51 頁、「12.7 効果・安全性評価委員会の対応」1 段落 2 行目、「厚労省」とありますが、この箇所以外はすべて「厚生労働省」表記になっています。いずれかに統一してください。	厚生労働省に統一いたします。	
研究計画書 60 頁、「14.8 目標症例数・登録期間・追跡期間」に設定される「総研究期間」は6年とされていますが、39 頁「9.2.1 研究実施期間」に示されている研究期間の終期（2028 年 1 月 31 日）まで6年を割っているように思われます。総研究期間と実施予定期間は別の期間を意味しているのでしょうか。	計画当初に設定した研究期間になりますので、訂正します。2029 年 1 月 31 日	
研究計画書 61 頁、「15.3 他機関への試料・記録の提供」に関して、実施医療機関に含まれない効果・安全性評価委員会、画像評価委員会、アキュレイ株式会社、委託先であるデータセンターに対する試料・記録（データを含む）の提供はこれにあたらぬのでしょうか。	他機関への提供にあたるかと思しますので、提供先と提供する情報について追記します。	
研究計画書 61 頁、「16.2 原資料の直接閲覧」に「モニタリング（必要に応じて）」とありますが、62 頁「16.4 モニタリング」には「定期モニタリングを行う」と記載されています。「必要に応じて行われる」と「定期的に行われる」は意味が異なるため、整合しないと思われます。	（必要に応じて）を削除します。	
研究計画書 61 頁、「16.3.2CRF 作成（データ入力）および保管管理」に記載のある「入力の手引き」は委員会審査承認後に作成されるという理解でよろしいでしょうか。	入力の手引きは承認後に作成します。	
研究計画書 63 頁、「16.4.3 プロトコル逸脱・違反」の（2）逸脱、に記載のある「（3）許容範囲」は「（3）許容範囲（の逸脱）」ではないのでしょうか。	ご指摘通り、修正します。	
研究計画書 68 頁、「20.2.1 有害事象による研究早期中止」の「先行試験である JCOG0403 において……」の段落文頭を一字下げてください。	修正いたします。	

<p>説明文書 3 頁、「目次」の「同意書」ならびに「同意撤回書」に頁数が振られています、「同意書」ならびに「同意撤回書」そのものには頁数の記載がありません（頁数を振る必要があるか検討してください）。</p>	<p>同意書、同意撤回書の頁数をなくします。</p>	
<p>説明文書 4 頁、「1. 臨床研究について」2 段落 2 行目に「厚生労働省の認定を受けた」とありますが、【認定臨床研究審査委員会について】の 1 行目には「国から認定を受けた」と表記されています。いずれかに統一してください。</p>	<p>「厚生労働省の認定を受けた」に統一します。</p>	
<p>説明文書 7 頁、「6-3. 対象となる方」2) について本質問票の実施計画の③の指摘のうち大細胞神経内分泌癌に関する指摘を確認してください。</p>	<p>大細胞神経内分泌癌を除外基準に追加します。</p>	
<p>説明文書 18 頁、「15-3. 試料・情報の新たな研究での利用について」において、試料も二次利用・外部に提供する可能性が示されています。17 頁「15-1. 試料の保管と廃棄の方法」の記載を読む限り、本研究に必要な検査に使用された試料はほどなくして廃棄されると思われませんが、試料の二次利用・外部への提供は現実的に可能なのでしょうか。</p>	<p>試料は破棄されますので、現実的には可能ではありません。情報のみを新たな研究で使用すると読めるよう修正します。</p>	
<p>疾病等の対応に関する手順書 ①2 頁、「目次」の「付録」に頁数が振られています、「付録」そのものには頁数の記載がありません（頁数を振る必要があるか検討してください）。 ②6 頁、「5. 1. 3 報告対象外とする疾病等」の 2 行目に「(表 5)」とありますが、本手順書にこれに該当する表が確認できません。誤記もしくは表の掲載漏れかと思われるので確認・修正してください。</p>	<p>①目次を修正いたします。 ②表 5 は誤記のため修正いたします。</p>	
<p>モニタリングに関する手順書 ①2 頁、「目次」の「付録」に頁数が振られています、「付録」そのものには頁数の記載がありません（頁数を振る必要があるか検討してください）。 ②5 頁、「5. 1 モニタリング担当者の要件」(4)、「原則として」とありますが、臨床研究法施行規則第 17 条において「モニタリングの対象となる臨床研究に従事する者に、当</p>	<p>①目次を修正いたします。 ②原則として、を削除します。 ③修正します。</p>	

<p>該者が直接担当する業務のモニタリングを行わせてはならない」と示されていることと整合しないように思われます。</p> <p>③8 頁、「11. 手順書の制定及び改訂」、「本手順書の改訂は……」の段落文頭を一字下げてください。</p>		
<p>監査に関する手順書</p> <p>①2 頁、「目次」の「4.2 監査担当者の責務の責務」について意図不明な重複部分を削除してください（4 頁の見出しも同様）。</p> <p>②5 頁、「7.5 監査報告書の作成及び提出」（1）の 3 行目、「研究代表医師」表記中の不要な空白を削除してください。</p>	<p>①削除いたします。</p> <p>②削除いたします。</p>	
<p>研究分担医師リスト「神戸低侵襲がん医療センター病院」として提出がありますが、この書類以外すべて「神戸低侵襲がん医療センター」表記になっています。確認・修正してください。</p>	<p>修正いたします。</p>	
<p>統計解析計画書 3 頁、「2-5. 当初の統計的な解析計画を変更する場合」、「変更後の統計解析計画書および……」の段落文頭を一字下げてください。</p>	<p>修正いたします。</p>	
<p>研究者主導臨床研究契約書 18 頁、「別紙 1. 参加実施医療機関」において国立がんセンター中央病院ならびに大船中央病院が記載されていないのはなぜですか。</p>	<p>契約書案作成時に参加が確定していなかったためです。修正いたします。</p>	
		<p>委員②</p> <p>研究計画書 33 ページ、統計解析計画書 2 ページの「質問事項のとおり」を削除してください。 （回答）誤記を修正します。</p>
		<p>委員②</p> <p>梨大様式 5 教育記録報告書の「山梨大学」提出に記載の研究分担医師の篠原亮次医師は、統計解析責任者なので、記載不要です。 （回答）修正します。</p>
		<p>委員①</p>

		<p>研究計画書 58 ページ 14.3.3.1 に記載の「有用な治療法」は「有効な治療法」という事でしょうか。</p> <p>回答 「有効な治療法」に修正します。</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------